

增泌素(Incretin)類藥物治療第2型糖尿病 之臨床實證

蕭淑華 歐弘毅¹ 吳達仁¹

國立成功大學醫學院附設醫院 藥劑部 ¹內科部內分泌新陳代謝科

摘 要

Incretin 荷爾蒙(稱增泌素)降血糖的作用約二十年前就已經被發現,但增泌素荷爾蒙在糖尿病之治療近年來才非常受重視。除了刺激胰島素分泌的作用外,增泌素還有促進 β 細胞生長及分化的作用、以及減少 β 細胞凋零死亡。由於增泌素具葡萄糖依賴性的促胰島素分泌作用,所以藥理學上不會有低血糖的副作用。具增泌素效果之荷爾蒙中以類昇糖素肽胜-1 (glucagon-like peptide-1, 簡稱GLP-1) 研究最多,最具治療學發展潛力。GLP-1之生理功能不只對胰島的作用,它還具作用在神經系統、消化系統、與循環系統等胰島外的作用。GLP-1本身不能直接適用於臨床治療,主要原因是它很快就會被雙肽基肽胜酶IV (dipeptidyl peptidase IV, 簡稱DPP IV) 分解。最近發展出來的GLP-1作用藥物有兩大類:一類是藉由分子結構修飾後可抵抗DPP IV分解的GLP-1擬似物,如exenatide和liraglutide;另一類是藉由DPP IV抑制劑而延長患者體內自身GLP-1的血清半衰期而延長作用。最近臨床應用於糖尿病治療的實證,這兩大類藥物均陸續有製劑獲得美國FDA核可用於第2型糖尿病的治療。增泌素類藥物之開發,對於第2型糖尿病治療學而言是一突破性之發展。增泌素類藥物治療對第2型糖尿病的心血管病風險與死亡風險的影響,則仍待長期臨床試驗實證。

關鍵詞: 第2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)
類昇糖素肽胜-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)
增泌素 (Incretin)
雙肽基肽胜酶IV (Dipeptidyl peptidase IV)

引言

在二十世紀末英國前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 簡稱UKPDS) 證實降低血糖與糖化血色素能改善糖尿

病特有的微細血管慢性併發症,強化數十年來第2型糖尿病降血糖治療之合理性¹。然而該研究也顯示面對第2型糖尿病的傳統治療有數個重要主題有待進一步探討:(1)即使積極治療仍未能有效制止糖化血色素持續惡化²,仍然期待治療

新藥出現，以求更週全之治療。藥物治療方面，近年來已經開發出「胰島素增敏劑」，如：thiazolidinediones (TZDs) 類藥物與「餐後高血糖治療劑」，如：alpha-glucosidase inhibitors 類及 meglitinides 類藥物。雖然實驗室證據顯示這些新型藥劑比傳統治療更能延緩胰島衰竭，然而臨床經驗告訴我們也是不足以完全照顧所有病患。(2) 傳統治療併發低血糖與體重增加之困擾¹。雖然 TZDs 類新藥延緩傳統口服藥劑治療失效的時刻，在低血糖與體重增加仍然是個困擾^{3,4}。我們面對第2型糖尿病的威脅，仍須找尋更週全的療法。

早在二十世紀早期就發現來自胃腸道的訊息而會調節胰島荷爾蒙的分泌，稱為腸胰島軸 (enteroinsular axis) 概念。這種來自腸道的荷爾蒙具有加強葡萄糖依賴性之胰島素分泌，稱增泌素 (incretin)。增泌素效果產生之胰島素分泌佔了餐後胰島素的分泌總量的50%左右。已知稱得上增泌素者至少有兩種：(1) 葡萄糖依賴性促胰島多肽 (glucose dependent insulinotropic polypeptide) 或亦曾被命名為胃抑素 (gastric inhibitory polypeptide)，簡稱 GIP。(2) 類昇糖素肽-1 (Glucagon-like peptide-1，簡稱 GLP-1)⁵。研究發現第2型糖尿病人餐後誘發的GLP-1分泌，呈有意義的減少，因此造成了第2型糖尿病人較差的增泌素效應⁶。第2型糖尿病的腸胰島軸異常是傳統治療未能修護之處，形成「血糖-胰島-神經-腸胃道」間訊息失聯的狀況。這也可能是傳統治療造成低血糖與體重增加之主因。GLP-1的葡萄糖依賴性胰島素分泌作用以及對胰島β細胞諸多正面效應，加上抑制胃排空與中樞神經系統減少食物攝取等胰臟外效應 (Extrapancreatic effect)，大家期待它將有助益第2型糖尿病患病理之正常化。

GLP-1 之生理功能：有對胰島與胰臟外之效應

GLP-1對胰島之生理功能主要有：(1) GLP-1刺激胰島以促進胰島素的分泌。(2) GLP-1減緩胰島B細胞凋亡 (apoptosis)⁷。(3) 經由GLP-1誘導細胞生長增生以及促進胰管組織分化成會分泌胰島素的細胞，所以GLP-1可以增加胰島細

胞量^{8,9}。(4) GLP-1抑制昇糖素分泌¹⁰。

胰臟外效應是GLP-1之另一代謝調節上非常重要的環節¹¹。這些包括：(1) GLP-1會使胃鬆弛，延遲胃排空。在糖尿病患者以及非糖尿病患者都會減緩飯後血糖上升。(2) 在中樞神經系統存在GLP-1的結合位置。當將GLP-1打入老鼠腦室後，會減少老鼠對食物攝取。(3) 最近在動物與人的研究顯示GLP-1可以利鈉¹²、降血壓¹³、增加心肌葡萄糖攝取¹⁴、防範心肌於缺血/再灌流 (ischemia/reperfusion) 過程中之傷害¹⁵、與改善內皮細胞功能¹⁶等作用。所以，GLP-1在心血管系統可能扮演著多重保護的角色。

增泌素類藥物治療學的發展

第2型糖尿病人之增泌素效應喪失或大大受損。進一步分析顯示：第2型糖尿病增泌素效應較差的原因在於GLP-1分泌不足，而GIP之分泌並未減少。GLP-1的胰島素分泌效果在糖尿病治療的應用受到相當期待。GLP-1一旦釋放至血液循環中，幾分鐘內很快會被血管內絲氨酸蛋白酶 (endovascular serine protease) dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 從N端代謝切除掉兩個N端的胺基酸，形成無活性產物GLP-1 (9-36 amide)，它們也就失去促胰島素分泌作用¹⁷。最近幾年來發展出的GLP-1類藥物有兩大類：一是GLP-1受體激動劑，它也就是GLP-1擬似物且可抵抗DPP IV之分解者。例如Exenatide是自然界不受DPP IV分解的GLP-1受體激動劑。另也可藉由人工修飾peptide構造，或者把脂肪酸鏈 (fatty acid chain) 加入peptide構造中，這樣GLP-1受體激動劑就不容易被DPP IV分解，而獲得較持久藥效；另一類是藉由DPP IV抑制劑而延長病患體內GLP-1的血清半衰期和作用，如：vildagliptin (LAF-237) 與sitagliptin (MK-0431)。雖然DPP IV抑制劑具有可以口服給藥的方便性，但是DPP IV並不是對GLP-1專一性分解酵素，臨床上副作用必須再進一步的觀察。

增泌素類藥物的臨床實證

Exenatide (Byetta®)

美國FDA 2005年已經核可Exenatide (Byetta®)

治療第2型糖尿病。至少3個第三期臨床試驗已經在文獻發表。這3個臨床試驗都是為時30週三盲或雙盲隨機平行對照試驗，對象分別是磺胺尿素劑 (Sulfonylureas) 單一治療¹⁸、或雙胍類藥劑metformin 單一治療¹⁹、或磺胺尿素劑合併雙胍類治療²⁰後，仍然HbA_{1c} > 7.0% 之第2型糖尿病人。所有病人維持原先之治療外，隨機分配到安慰劑 (placebo)、exenatide 5 μg twice daily、或exenatide 10 μg twice daily 三組治療。

在與磺胺尿素劑單一治療加上Exenatide 治療30週後，HbA_{1c} 變化在10 μg 治療組、5 μg 治療組、與 placebo 組分別為 -0.86 ± 0.11%、-0.46 ± 0.12%、與 0.12 ± 0.09%。可達成 HbA_{1c} ≤ 7% 的比率，三組分別為 41% (10 μg 治療組)、33% (5 μg 治療組)、與 9% (placebo) (P < 0.001)。體重變化在10 μg exenatide 治療組可以比基礎值 -1.6 ± 0.3 kg (P < 0.05 vs. placebo)¹⁷。

在與雙胍類藥劑metformin 單一治療加上Exenatide 治療30週後，HbA_{1c} 變化在10 μg 治療組、5 μg 治療組、與 placebo 組分別為 -0.78 ± 0.10%、-0.40 ± 0.11%、與 +0.08 ± 0.10% (p < 0.002)。可達成 HbA_{1c} ≤ 7% 的比率，三組分別為 46% (10 μg 治療組)、32% (5 μg 治療組)、與 13% (placebo) (P < 0.01 vs. placebo)。體重變化在與 placebo 組比較 exenatide 10 μg 與 5 μg 治療組分別為 -2.8 ± 0.5 kg 與 -1.6 ± 0.4 kg (P < 0.001 vs. placebo)¹⁸。

在與磺胺尿素劑合併雙胍類治療病人加上 exenatide 治療30週後，HbA_{1c} 變化在10 μg 治療組、5 μg 治療組、與 placebo 組分別為 -0.8 ± 0.1%、-0.6 ± 0.1%、與 +0.2 ± 0.1% (placebo 組)；(P < 0.0001 vs. placebo)。可達成 HbA_{1c} ≤ 7% 的比率，三組分別為分別為 34%、27%、與 9%；(P < 0.0001)。體重變化在與基礎值比較：exenatide 治療組兩組均為 -1.6 ± 0.2 kg，而 placebo 組為 -0.9 ± 0.2 kg (P < 0.01)¹⁹。

在上述三個臨床試驗主要的藥物不良反應都是輕度到中度的腸胃症狀，大多數為噁心。這些症狀隨著時間經過逐漸會改善。低血糖的發生也會增加，與磺胺尿素劑使用劑量有關。大致上病

人對exenatide 忍受性良好。這三個臨床試驗結束後，三個治療組再進行解盲後52週展延試驗。即病人經4週exenatide 5 μg twice daily 治療，接著改為exenatide 10 μg twice daily 一直到52週結束。最近關於這些82週治療期的部分研究報告在2006年美國糖尿病學會年會被提出²¹。82週後，可達成HbA_{1c} ≤ 7% 的比率，三組分別為 51% [10 μg 治療組]、49% [5 μg 治療組]、與 47% [placebo 組]。體重變化呈現持續減輕平均值達 -4.5 kg ± 0.5 kg。另外有一146位已經完成2年治療的次組分析顯示：HbA_{1c} 變化平均為在 -1.2% ± 0.1%；體重變化呈現平均值達 -5.5 ± 0.5 kg。另外有一265位完成82週治療期的心血管病風險因子分析顯示：82週治療期後，除了HbA_{1c} 變化 -1.2% ± 0.1% 與體重變化 -4.6 kg ± 0.3kg 外，血脂肪變化為：triglyceride -36.94 mg/dl (95% CI -55.96 to -17.91)，Total cholesterol -2.52 mg/dl (95% CI -6.43 to +1.39)，與 HDL -C +4.46 mg/dl (95% CI +3.64 to +5.27)。血壓變化：收縮壓 -1.48 mmHg (95% CI -3.46 to +0.51)；而舒張壓 -3.24 mmHg (95% CI -4.37 to -2.10)。顯然，血脂肪與血壓的變化都是正面的。

另外有一研究以磺胺尿素劑合併雙胍類治療仍然控制不良之第2型糖尿病的病人，再給予 exenatide 或 insulin glargine 作比較研究²²：283位以 exenatide 10 μg twice daily 治療，另268位以 insulin glargine once daily。經26週治療期後，exenatide 與 insulin glargine 達成 A1C ≤ 7% (48% vs. 46%) 或 A1C ≤ 6.5% (32% vs. 25%) 均無差別。體重變化 exenatide 治療組平均減少 2.3 kg ± 0.2 kg；而 insulin glargine 治療組體重變化為平均增加 1.8 ± 0.2 kg (p < 0.001)。

Liraglutide (即代號 NN2211 之產品)

由於起步稍慢，尚未取得美國FDA核可。文獻上可以找到些藥物動力學與少數短期的臨床試驗治療第2型糖尿病的病人，尚無較大型中長期臨床試驗在文獻發表。少數小型短期臨床試驗證實可降低餐前餐後血糖、抑制胃排空、以及抑制昇糖素的分泌等藥理學作用²³。少數藥物動力學研究顯示Liraglutide 可以每日一次皮下注射給

藥劑量由0.045，0.225，0.45，0.6，0.75 mg或metformin 1000 mg bid的研究顯示Liraglutide要達到metformin的療效0.045 mg與0.225 mg是不足的。對HbA_{1c}之變化分別依次為+1.28%，+0.86%，+0.22%，+0.16%，+0.30% and +0.09% [metformin組]。短期研究似乎安全性與忍受性還好，維仍待中長期臨床試驗實證²⁴。

DPP IV 抑制劑 (DPP IV inhibitors)

Sitagliptin (Januvia[®])

2006年10月剛取得美國FDA核可治療第2型糖尿病。文獻上可以找到的臨床試驗結果報告還很少。根據Merck公司發布之新聞稿²⁵：

有2個Sitagliptin單獨治療臨床試驗：一為時24週(n=473)、一為時18週(n=296)雙盲隨機平行對照試驗，對象是輕到中度(HbA_{1c}介於7.0% to 10.0% (平均8.0%))之第2型糖尿病病人。Sitagliptin降低血糖幅度與原先HbA_{1c}高低有關。總和2個臨床試驗：在輕度(HbA_{1c} < 8.0%, n=441)、中度(HbA_{1c} 介於≥ 8.0% 到 < 9.0%, n=239)、重度(HbA_{1c} ≥ 9.0%, n=119)高血糖經18週治療之改善程度分別為-0.6%、-0.7%、與-1.4% (p < 0.001)。

另有1個為時24週Sitagliptin 100 mg once daily加上治療(add-on therapy)的雙盲隨機平行對照試驗：原來以雙胍類metformin單獨治療或pioglitazone單獨治療仍然控制不良之第2型糖尿病的病人，加上Sitagliptin或placebo比較：metformin組HbA_{1c}減少-0.7% (p < 0.001)；而pioglitazone治療組則HbA_{1c}減少-0.7% (p < 0.01)。可達成HbA_{1c} ≤ 7%的比率：metformin組分別為Sitagliptin 47%與placebo 9%；(P < 0.001)。pioglitazone組分別為Sitagliptin 45%與placebo 23%；(P < 0.001)。

血糖變化的研究在24週對metformin單獨治療失效，作“加上治療”的試驗Sitagliptin 100 mg qd有效地降低空腹血糖25 mg/dL與餐後血糖51 mg/dL (p < 0.001)。24週Sitagliptin單獨治療研究顯示體重變化-0.2 kg (vs. -1.1 kg in placebo)；另一metformin add-on therapy研究顯示體重減少0.7 kg (vs. 0.6 kg in placebo)。體重變化在與place-

bo組比較，Sitagliptin治療組算是中性。總和來說，低血糖發生率與placebo相似。主要的藥物不良反應主是鼻塞、流鼻水、咽喉痛、上呼吸道感染、與頭痛。腸胃道症狀有：腹痛、噁心、與腹瀉。其發生率均與placebo相似。

Vildagliptin (Galvus[®])

Vildagliptin 2006年3月送NDA審查，正等待美國FDA核可。文獻上可以找到的臨床試驗結果報告還很少。

有1個為時12週雙盲隨機試驗研究有效劑量與安全性²⁶：以279位第2型糖尿病病人接受不同劑量分別為5 mg twice daily、25 mg、50 mg、或100 mg once daily之vildagliptin或placebo。隨劑量增加，HbA_{1c}之改善程度漸增。與placebo比較：vildagliptin 50 mg qd and 100 mg qd兩組HbA_{1c}之降低達統計意義。vildagliptin 50 mg qd治療組餐後4小時血糖有意義降低；vildagliptin 100 mg qd治療組餐後4小時胰島素值有意義升高。B細胞功能以HOMA-B測定在vildagliptin 100 mg qd治療組有意義升高。vildagliptin 100 mg qd治療劑量的安全性與忍受度良好，藥物不良反應與placebo無差異。

最近發表1個為時12週Vildagliptin 25 mg bid (n=70)單獨治療第2型糖尿病病人的雙盲隨機對照試驗：整體來算Vildagliptin組與基礎值(平均HbA_{1c} 8.0%)比較，HbA_{1c}會減少(-0.6%)。若是就基礎值HbA_{1c} 8.0-9.5%的病人而言，HbA_{1c}減少可達-1.2%。Vildagliptin有效地降低空腹血糖20 ± 7 mg/dL (p = 0.0043)與餐後血糖34 ± 9 mg/dL (p < 0.0001)。Vildagliptin治療對體重變化與空腹血脂脂肪變化算是中性。藥物不良反應與placebo無差異²⁷。

結論

增泌素類藥物兼具對胰與胰臟外之諸多功能，補足現有第2型糖尿病治療藥物之缺陷。現階段臨床實證GLP-1受體激動劑類與DPP IV抑制劑類對第2型糖尿病血糖之療效。雖然DPP IV抑制劑具有可以口服給藥的方便性，現有數據顯示GLP-1受體激動劑exenatide對體重減輕、血

脂肪與血壓的降低的效應較明確；而DPP IV 抑制劑治療對這方面的效應算是中性的。相對地，exenatide 腸胃道症狀的副作用顯著增加，而DPP IV 抑制劑則不明顯。增泌素類藥物即將走入臨床診療作業，然而對第2型糖尿病的心血管病風險與死亡風險的影響，則仍待長期臨床試驗實證。

參考文獻

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
5. Vahl T, D'Alessio D. Enteroinular signaling: perspectives on the role of the gastrointestinal hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in normal and abnormal glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 461-8.
6. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199-206.
7. Daniel J, Drucker. Glucagon-like peptide-1 and islet bcell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5154-8.
8. Xu G, Stoffers DA, Habener -F, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-6.
9. Tourrel C, Bailbe D, MeileM-J, Kergoat M, Portha B. Glucagonlike peptide-1 or exendin-4 enhances regeneration of s-cell mass in streptozotocin-treated newborn rats (Abstract). *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A257.
10. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, et al. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 580-6.
11. Vella A, Rizza RA. Extrapancreatic effects of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; 36: 830-6.
12. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3055-61.
13. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.
14. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955-61.
15. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51.
16. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-15.
17. Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. *Biodrugs* 2003; 17: 93-102.
18. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35.
19. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
20. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91.
21. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California. Poster 477, Poster 485, and Abstract 16-OR.
22. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
23. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187-94.
24. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335-42.

25. FDA Approves Once-Daily JANUVIA(TM), the First and Only DPP-4 Inhibitor Available in the United States for Type 2 Diabetes. Press Release. Source: Merck & Co., Inc. http://www.merck.com/newsroom/press_releases/product/2006_1017.html.
26. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 692-8.
27. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 423-8.

Clinical Evidence of GLP-1 Receptor Agonists and DPP VI Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes

Shu-Hwa Hsiao, Horng-Yih Ou¹, and Ta-Jen Wu¹

*Department of Pharmacy, ¹Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan*

Incretin plays an important role in postprandial insulin secretion. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide have well been known to have properties of incretin effect. Patients with type 2 diabetes are noted to be with lost or severely impaired incretin effect. Therefore, the patients also have decreased postprandial insulin secretion. The major cause of impaired incretin effect in patients with type 2 diabetes is decrease in GLP-1 secretion. GLP-1 also has some effects on promotion of β cell growth and differentiation, decreasing β cell apoptosis, and glucagon suppression effect. In addition, some beneficial extrapancreatic effects, such as decreasing food intake by acting on central nervous system and direct action on cardiovascular system are also noted. Due to its glucose-dependent insulin secretion effect, the risk of hypoglycemia is low. The incretins are rapidly inactivated by dipeptidyl peptidase IV (DPP VI). Recently, two different approaches are developed to retard DPP VI action. One is to use GLP-1 receptor agonists that are resistant to degradation by DPP VI. These GLP-1 mimetics include exenatide and liraglutide. Another approach is to inhibit the activity of DPP VI so that half-life of endogenously released GLP-1 can be prolonged. These DPP VI inhibitors include sitagliptin and vildagliptin. The beneficial effects of these preparations on clinical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus have recently been reported in some evidence-based studies. (*J Intern Med Taiwan* 2007; 18: 189-194)